

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра патологической анатомии им. проф. П. Г. Подзолкова
(наименование кафедры)

Рецензия д.м.н, проф. Кириченко Андрея Константиновича
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 1 года обучения

по специальности патологическая анатомия

Крюченкова Екатерина Евгеньевна
(ФИО ординатора)

Темареферата:

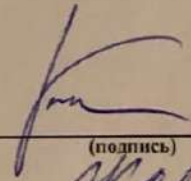
«Гибель клетки»

Основные оценочные критерии

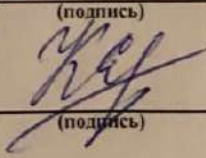
№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
41.	Структурированность	+
42.	Актуальность	+
43.	Соответствие текста реферата его теме	+
44.	Владение терминологией	+
45.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
46.	Логичность доказательной базы	+
47.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
48.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
49.	Наличие общего вывода по теме	+
50.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5 (отлично)

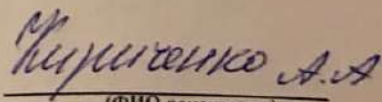
Дата: 24 января 20 20 год

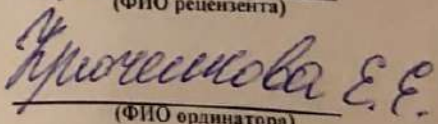
Подпись рецензента


(подпись)

Подпись ординатора


(подпись)


(ФИО рецензента)


(ФИО ординатора)

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.ВОЙНО-
ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова

Реферат на тему:
Гибель клетки

Выполнила: Врач-ординатор 1 года обучения
Крюченкова Е.Е.

Проверил: д.м.н., проф. Кириченко А.К

Красноярск, 2020г.

Апоптоз

В организме здорового человека клеточный гомеостаз определяется балансом между гибелью и пролиферацией клеток. Апоптоз - запрограммированная клеточная гибель, энергетически зависимый, генетически контролируемый процесс, который запускается специфическими сигналами и избавляет организм от ослабленных, ненужных или повреждённых клеток. Ежедневно, примерно около 5% клеток организма подвергаются апоптозу, а их место занимают новые клетки. В процессе апоптоза клетка исчезает бесследно в течение 15-120 минут.

Апоптоз - это биохимически специфический тип гибели клетки, который характеризуется активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, которые расщепляют ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Морфологически апоптоз проявляется гибелью единичных, беспорядочно расположенных клеток, что сопровождается формированием округлых, окруженных мембраной телец ("апоптотические тельца"), которые тут же фагоцитируются окружающими клетками.

Это энергозависимый процесс, посредством которого удаляются нежелательные и дефектные клетки организма. Он играет большую роль в морфогенезе и является механизмом постоянного контроля размеров органов. При снижении апоптоза происходит накопление клеток, пример - опухолевый рост. При увеличении апоптоза наблюдается прогрессивное уменьшение количества клеток в ткани, пример - атрофия.

Морфологические проявления апоптоза

Апоптоз имеет свои отличительные морфологические признаки, как на светооптическом, так и на ультраструктурном уровне. При окраске гематоксилином и эозином апоптоз определяется в единичных клетках или небольших группах клеток. Апоптотические клетки выглядят как округлые или овальные скопления интенсивно эозинофильной цитоплазмы с плотными фрагментами ядерного хроматина. Поскольку сжатие клетки и формирование апоптотических телец происходит быстро и также быстро они фагоцитируются, распадаются или выбрасываются в просвет органа, то на гистологических препаратах он обнаруживается в случаях его значительной выраженности. К тому же апоптоз - в отличие от некроза - никогда не сопровождается воспалительной реакцией, что также затрудняет его гистологическое выявление.

Сжатие клетки

Клетка уменьшается в размерах; цитоплазма уплотняется; органеллы, которые выглядят относительно нормальными, располагаются более компактно.

Предполагается, что нарушение формы и объема клетки происходит в результате активации в апоптотических клетках трансклютаминазы. Этот фермент вызывает прогрессивное образование перекрестных связей в цитоплазматических белках, что приводит к формированию своеобразной оболочки под клеточной мембраной, подобно ороговевающим клеткам эпителия.

Конденсация хроматина

Это наиболее характерное проявление апоптоза. Хроматин конденсируется по периферии, под мембраной ядра, при этом образуются четко очерченные плотные массы различной формы и размеров. Ядро же может разрываться на два или несколько фрагментов.

Механизм конденсации хроматина изучен достаточно хорошо. Он обусловлен расщеплением ядерной ДНК в местах, связывающих отдельные нуклеосомы, что приводит к развитию большого количества фрагментов, в которых число пар оснований делится на 180-200. При электрофорезе фрагменты дают характерную картину лестницы. Эта картина отличается от таковой при некрозе клеток, где длина фрагментов ДНК варьирует. Фрагментация ДНК в нуклеосомах происходит под действием кальций чувствительной эндонуклеазы. Эндонуклеаза в некоторых клетках находится постоянно (например, в тимоцитах), где она активируется появлением в цитоплазме свободного кальция, а в других клетках синтезируется перед началом апоптоза. Однако еще не установлено, каким образом после расщепления ДНК эндонуклеазой происходит конденсация хроматина.

Формирование в цитоплазме полостей и апоптотических телец

В апоптотической клетке первоначально формируются глубокие впячивания поверхности с образованием полостей, что приводит к фрагментации клетки и формированию окруженных мембраной апоптотических телец, состоящих из цитоплазмы и плотно расположенных органелл, с или без фрагментов ядра.

Фагоцитоз апоптотических клеток или телец

Фагоцитоз апоптотических клеток или телец осуществляется окружающими здоровыми клетками, или паренхиматозными, или макрофагами. Апоптотические тельца быстро разрушаются в лизосомах, а окружающие клетки либо мигрируют, либо делятся, чтобы заполнить освободившееся после гибели клетки пространство.

Фагоцитоз апоптотических телец макрофагами или другими клетками активируется рецепторами на этих клетках: они захватывают и поглощают апоптотические клетки. Один из таких рецепторов на макрофагах - рецептор витронектина, который является $v\beta$ -интегрином и активирует фагоцитоз апоптотических нейтрофилов.

Апоптоз принимает участие в следующих физиологических и патологических процессах:

Запрограммированном разрушении клеток во время эмбриогенеза (включая имплантацию, органогенез). Несмотря на то, что при эмбриогенезе апоптоз не всегда является отражением "запрограммированной смерти клетки", это определение апоптоза широко используют различные исследователи.

Гормон-зависимой инволюции органов у взрослых, например, отторжение эндометрия во время менструального цикла, атрезии фолликулов в яичниках в менопаузе и регрессия молочной железы после прекращения лактации.

Удалении некоторых клеток при пролиферации клеточной популяции.

Гибели отдельных клеток в опухолях, в основном при ее регрессии, но также и в активно растущей опухоли.

Гибели клеток иммунной системы, как В-, так и Т-лимфоцитов, после истощения запасов цитокинов, а также гибели аутореактивных Т-клеток при развитии в тимусе.

Патологической атрофии гормон-зависимых органов, например, атрофии предстательной железы после кастрации и истощении лимфоцитов в тимусе при терапии глюкокортикоидами.

Патологической атрофии паренхиматозных органов после обтурации выводных протоков, что наблюдается в поджелудочной и слюнных железах, почках.

Гибели клеток, вызванных действием цитотоксических Т-клеток, например, при отторжении трансплантата и болезни "трансплантат против хозяина".

Повреждении клеток при некоторых вирусных заболеваниях, например, при вирусном гепатите, когда фрагменты апоптотических клеток обнаруживаются в печени, как тельца Каунсильмана.

Гибели клеток при действии различных повреждающих факторов, которые способны вызвать некроз, но действующих в небольших дозах, например, при действии высокой температуры, ионизирующего излучения, противоопухолевых препаратов.

Механизм апоптоза

TNF- α и Fas-лиганд (CD178) запускают каскад биохимических реакций, финальным этапом которых является дефрагментация хромосом и гибель клетки. На поверхности клеток организма имеются специальные рецепторы для TNF- α , это TNF-RI (с молекулярной массой 55-60 кДа) и TNF-RII (с молекулярной массой 75-80 кДа), а для Fas-лиганда рецептор Fas / APO-1 (CD95).

TNF-R и Fas / APO-1 (CD95) имеют гомологию в экстрацеллюлярных доменах, представленную в виде цистеин богатых доменов и гомологичную последовательность в интрацеллюлярной части рецептора. Связывание TNF- α и Fas-лигандов с рецепторами апоптоза активирует интрацеллюлярные "домены смерти" (DED - death effector domain) этих рецепторов: DED, DED1 и DED2 и ряд посредников, включая церамиды, gas, SAPK / JNK, протеиновые тирозинкиназы, катепсин D и протеазы ICE / CED-3 семейства, которые каскадно проводят смертельный сигнал. Цистеиновые протеазы ICE / CED-3 семейства находятся в составе интрацеллюлярной части рецептора апоптоза в неактивной форме, они относятся к интерлейкин-1 α расщепляющим ферментам (ICE). Это семейство включает ряд различных типов протеаз, многие протеазы имеют несколько обозначений. Семейство цистеин-аспартат протеаз ещё называют каспазами.

Кроме семейства каспаз, в регуляции апоптоза принимает участие семейство Bcl-2 белков, в котором Bcl-2, Bcl-XL, Ced-9, Bcl-w, и Mcl-1 белки ингибируют апоптоз, а Bcl-2 гомологи (BH) 1-3, Бах подобный белок, Bak, Bax, и состоящие только из BH3 региона, Bad подобный белок, Bid, Bik, Bim, и Hrk выполняют проапоптотическую функцию.

Активация DED, DED1 и DED2 вызывает каскадную перестройку и активацию протеаз ICE / CED-3 семейства. Первым этапом является превращение не активной про-каспазы-8 в активную каспазу-8. Каспаза-8 активирует каспазу-3 и Bid. Bid взаимодействуя с Бах способствует выходу из митохондрий цитохрома C, который активизирует каспазу-9. В свою очередь активная каспаза-9 приводит к появлению активных каспаз-3, -6, -7. В свою очередь активные ICE начинают взаимодействовать с рядом внутриклеточных

субстратов: поли-(АДФ-рибозо) полимеразой (PARP), участвующей в репарации ДНК и модификации активности некоторых ядерных белков, ламином B1, топоизомеразой I и Р-актином. Все члены семейства ICE / CED-3 протеаз содержат каталитический остаток цистеина и расщепляют субстраты после аспарагиновой кислоты. Специфическое расщепление PARP, ламина B1, топоизомеразы I и Р-актина под действием ICE-подобных протеаз на большие и малые фрагменты приводит клетку к гибели, так как большие фрагменты этих субстратов и являются активными нуклеазами, которые разрезают хромосомы на фрагменты. Например, PARP расщепляется CPP32 / Yama на два фрагмента 85 и 24 кДа, из которых апоптоз-специфическим является фрагмент 85 кДа. Активация протеаз ICE / CED-3 семейства может происходить и под действием фосфолипидов, например, церамидов, которые способны активировать CPP32 / Yama.

Свободный сфингозин образуемый из церамидов в результате его гидролиза церамидазой так же активирует ICE-подобные протеазы и ускоряет апоптоз.

Важная роль в осуществлении апоптоза принадлежит тироксину (T4).

Он регулирует функционирование протеиновой тирозинкиназы, важного элемента реализации сигнала смерти. При недостатке этого гормона щитовидной железы происходит подавление апоптоза.

IL-1 β блокирует апоптоз. ICE-подобные протеазы взаимодействуют с IL-1 β , а не с PARP, ламином B1, топоизомеразой I и Р-актином. В результате чего не происходит образования активных нуклеаз, и клетка избегает апоптоза.

На взаимодействие TNF- β и Fas-лигандов с TNF-R и Fas / APO-1(CD95) и проведение апоптотического сигнала оказывают влияние Bcl и Bax белки. Так белки Bcl семейства: Bcl-2, Bcl-xL и Bcl-xS блокируют выход цитохрома C из митохондрий и таким образом предотвращают превращение про-каспазы-9 в активную форму, отменяют апоптотический сигнал. В свою очередь Bax белки способствуют выходу цитохрома C из митохондрий и образованию активной каспазы-9, которая инициирует продолжение и активацию апоптотического каскада, начавшегося с присоединения TNF- β или Fas-лигандов к TNF-R и Fas / APO-1(CD95). Быть или не быть апоптозу зависит от соотношения Bcl и Bax белков в митохондриях. Преобладание экспрессии белков Bcl семейства блокирует запуск апоптоза, а преобладание экспрессии Bax белков способствует реализации сигнала смерти.

Регуляция апоптоза

Апоптоз - это генетически контролируемая смерть клетки. В настоящее время выявлено большое число генов, которые кодируют вещества, необходимые для регуляции апоптоза. Многие из этих генов сохранились в ходе эволюции - от круглых червей до насекомых и млекопитающих. Некоторые из них обнаруживаются также в геноме вирусов. Таким образом, основные биохимические процессы апоптоза в разных экспериментальных системах (исследования ведутся на круглых червях и мухах) являются идентичными, поэтому результаты исследований можно прямо переносить на другие системы (например, организм человека).

Апоптоз может регулироваться:

внешними факторами,

автономными механизмами.

Воздействие внешних факторов

Апоптоз может регулироваться действием многих внешних факторов, которые ведут к повреждению ДНК. При невосстановимом повреждении ДНК путем апоптоза происходит элиминация потенциально опасных для организма клеток. В данном процессе большую роль играет ген супрессии опухолей p53. К активации апоптоза также приводят вирусные инфекции, нарушение регуляции клеточного роста, повреждение клетки и потеря контакта с окружающими или основным веществом ткани. Апоптоз - это защита организма от персистенции поврежденных клеток, которые могут оказаться потенциально опасными для многоклеточного организма.

При стимуляции тканей каким-либо митогеном ее клетки переходят в состояние повышенной митотической активности, которая обязательно сопровождается некоторой активацией апоптоза. Судьба дочерних клеток (выживут они или подвергнутся апоптозу) зависит от соотношения активаторов и ингибиторов апоптоза:

ингибиторы включают факторы роста, клеточный матрикс, половые стероиды, некоторые вирусные белки;

активаторы включают недостаток факторов роста, потерю связи с матриксом, глюкокортикоиды, некоторые вирусы, свободные радикалы, ионизирующую радиацию.

При воздействии активаторов или отсутствии ингибиторов происходит активация эндогенных протеаз и эндонуклеаз. Это приводит к разрушению цитоскелета, фрагментации ДНК и нарушению функционирования митохондрий. Клетка сморщивается, но клеточная мембрана остается интактной, однако повреждение ее приводит к активации фагоцитоза. Погибшие клетки распадаются на небольшие, окруженные мембраной, фрагменты, которые обозначаются как апоптотические тельца. Воспалительная реакция на апоптотические клетки не возникает.

Значение апоптоза в развитии организма и патологических процессах-

Апоптоз играет важную роль в развитии млекопитающих и в различных патологических процессах. Функционирование bcl-2 требуется для поддержания жизнеспособности лимфоцитов, меланоцитов, эпителия кишечника и клеток почек во время развития эмбриона. bcl-x необходим для ингибирования смерти клеток в эмбриогенезе, особенно в нервной системе. Вах необходим для апоптоза тимоцитов и поддержания жизнеспособности сперматозоидов во время их развития. p53 является геном супрессии опухолей, поэтому в эмбриогенезе особой роли не играет, но обязательно необходим для супрессии опухолевого роста. Мыши, у которых отсутствовали оба p53 гена, проявляли чрезвычайно высокую склонность к развитию злокачественных опухолей в результате полного или частичного нарушения апоптоза предопухолевых клеток. Усиленный синтез белка, кодируемого bcl-2 геном, приводит к подавлению апоптоза и, соответственно, развитию опухолей; данный феномен обнаружен в клетках В-клеточной фолликулярной лимфомы.

При лимфопролиферативных заболеваниях и похожей на системную красную волчанку болезни у мышей наблюдается нарушение функции Fas-лиганда или Fas-рецептора. Повышенный синтез Fas-лиганда может предупреждать отторжение трансплантата. Апоптоз является частью патологического процесса при инфицировании клетки

аденовирусами, бакуловирусами, ВИЧ и вирусами гриппа. Ингибирование апоптоза наблюдается при персистировании инфекции, в латентном периоде, а при усиленной репликации аденовирусов, бакуловирусов, возможно герпесвирусов, вируса Эпштейн-Барра и ВИЧ наблюдается активация апоптоза, что способствует широкому распространению вируса. При нейродистрофических заболеваниях отмечается нарушение функции гена (iap-гена), сходного с ингибитором апоптоза бакуловирусов.

НЕКРОЗ

Некроз (от греч. nekros - мертвый) - гибель клеток и тканей в живом организме. Понятие "некроз" является видовым по отношению к более общему понятию "смерть". Напротив, термин "смерть" используется для обозначения прекращения жизнедеятельности всего организма в целом.

Как указывал проф. М.Н. Никифоров (1923), некроз может захватывать отдельные участки тела, целые органы, ткани, группы клеток и клетки. В настоящее время имеется понятие фокального некроза, когда речь идет о гибели части клетки.

В условиях патологии некроз может иметь самостоятельное значение или входить в качестве одного из важнейших элементов практически во все известные патологические процессы или завершать эти процессы (дистрофии, воспаление, расстройства кровообращения, опухолевый рост и др.).

Морфогенез некроза

Морфогенетические стадии:

Паранекроз - подобные некротическим, но обратимые изменения;

Некробиоз - необратимые дистрофические изменения, характеризующиеся преобладанием катаболических реакций над анаболическими;

Смерть клетки, время которой установить трудно;

Аутолиз - разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов.

Установление момента смерти клетки имеет важное теоретическое и клиническое значение в случае решения вопроса о жизнеспособности тканей, подлежащих хирургическому удалению, а также в трансплантологии.

Для определения смерти клетки чаще используют морфологические критерии необратимого повреждения клетки. Наиболее достоверными являются разрушение внутренних мембран и отложения электронно-плотных депозитов, содержащих белки и соли кальция в митохондриях, что обнаруживается при электронной микроскопии. Однако на светооптическом уровне изменения в структуре клетки становятся видимыми лишь на стадии аутолиза. Поэтому, говоря о микроскопических признаках некроза, мы фактически говорим о морфологических изменениях в стадии аутолиза, являющихся результатом действия гидролитических ферментов лизосомального происхождения. В настоящее время установлено, что большинство органелл клетки (ядра, митохондрии, рибосомы) также имеют свои собственные гидролитические ферменты, которые принимают активное участие в процессах аутолиза.

Макроскопические признаки некроза

Общими для всех форм некроза являются изменения цвета, консистенции, в ряде случаев запаха некротических тканей. Некротизированная ткань может иметь плотную и сухую консистенцию, что наблюдается при коагуляционном некрозе. Ткань при этом подвергается мумификации.

В других случаях мертвая ткань дряблая, содержит большое количество жидкости, подвергается миомалиции (от греч. *malakia* - мягкость). Такой некроз называется колликвационным. Цвет некротических масс зависит от наличия примесей крови и различных пигментов. Мертвая ткань бывает белой или желтоватой, нередко окруженная красно-бурым венчиком. При пропитывании некротических масс кровью они могут приобретать окраску от красной до бурой, желтой и зеленой в зависимости от преобладания в них тех или иных гемоглобиногенных пигментов. При гнилостном расплавлении мертвая ткань издает характерный дурной запах.

Микроскопические признаки некроза

Заключаются в изменениях ядра и цитоплазмы клеток. Ядра последовательно подвергаются сморщиванию (кариопикноз), распаду на глыбки (кариорексис) и лизируются (кариолизис). Изменения ядер связаны с активацией гидролаз - рибонуклеаз и дезоксирибонуклеаз. В цитоплазме происходит денатурация и коагуляция белков, сменяемая колликвацией. Коагуляция цитоплазмы сменяется распадом ее на глыбки (плазморексис) и лизисом органелл (плазмолизис). При фокальных изменениях говорят о фокальном коагуляционном некрозе и фокальном колликвационном некрозе.

Некроз развивается не только в паренхиматозных элементах тканей и органов, но и в их строме. При этом разрушаются как клетки стромы, нервные окончания, компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Расщепление ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон происходит с участием нейтральных протеаз (коллагеназ, эластазы), гликопротеидов - протеаз, липидов - липаз. При микроскопическом исследовании обнаруживаются распад, фрагментация и лизис ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон (эластолизис), в некротизированной ткани нередко откладывается фибрин. Описанные изменения характерны для фибриноидного некроза. В жировой ткани некроз носит свои специфические черты в связи с накоплением в некротических массах жирных кислот и мыл, что ведет к образованию липогранулем.

Ультраструктурные признаки некроза. Отражают изменения органелл клетки:

- В ядре: агрегация хроматина, фрагментация фибрилл, полное разрушение;
- В митохондриях: набухание, уменьшение плотности гранул матрикса, образование в нем агрегатов неправильной формы, отложение солей кальция;
- В цитоплазматической сети: набухание, фрагментация и распад мембранных структур;
- В полисомах и рибосомах: распад полисомом, отделение рибосом от поверхности цистерн, уменьшение четкости контуров и размеров, а также количества рибосом;

- В лизосомах: агрегация мелких плотных гранул матрикса и его просветление, разрыв мембран;
- В цитоплазматическом матриксе: исчезновение гранул гликогена, снижение активности ферментов.

Этиология некроза

По этиологическим факторам, выделяют пять видов некроза:

- Травматический,
- Токсический,
- Трофоневротический,
- Аллергический,
- Сосудистый.

Этиологические факторы могут оказывать непосредственное действие на ткань или опосредованное - через сосудистую, нервную, иммунную системы.

По механизму действия этиологического фактора некроз бывает:

- Прямым
- Непрямым.

Прямой некроз может быть травматическим, токсическим. Непрямой некроз - трофоневротическим, аллергическим, сосудистым.

Травматический некроз результат прямого действия на ткань физических (механических, температурных, вибрационных, радиационных и др.), химических (кислот, щелочей) факторов.

Токсический некроз развивается при воздействии на ткани токсичных факторов бактериальной и другой природы.

Трофоневротический некроз обусловлен нарушением циркуляции и иннервации тканей при заболеваниях центральной и периферической нервной системы (например пролежни).

Аллергический некроз является результатом иммунного цитолиза тканей в ходе реакций гиперчувствительности немедленного или замедленного типа. Классическим примером может служить фибриноидный некроз при феномене Артюса.

Сосудистый некроз связан с абсолютной или относительной недостаточностью циркуляции в артериях, венах и лимфатических сосудах. Наиболее частая форма сосудистого некроза обусловлена нарушением кровообращения в артериях при

тромбозе, эмболии, длительным спазме.

Патогенез некроза

Из всего многообразия патогенетических путей некроза можно выделить пять наиболее значимых:

- Связывание клеточных белков с убихиноном;
- Дефицит АТФ;
- Генерация активных форм кислорода (АФК);
- Нарушение кальциевого гомеостаза;
- Потеря селективной проницаемости клеточными мембранами.

Убихинон состоит из 76 аминокислотных оснований, широко распространен во всех клетках эукариотов. Синтез убихинона, инициируется различными видами повреждений. Связываясь с белками, убихинон уменьшает длительность их жизни, путем их частичной денатурации. При некрозе клеток центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, Паркинсона), в гепатоцитах при алкогольном поражении печени (тельца Маллори) обнаруживаются цитоплазматические тельца, построенные из комплекса белков с убихиноном.

Дефицит АТФ постоянно обнаруживается в гибнущих клетках. Однако для развития некроза одного дефицита АТФ недостаточно.

Генерация активных форм кислорода (АФК) происходит постоянно в живых клетках в процессе гликолиза. При этом образуются различные АФК - синглетный кислород, супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, пероксид водорода и др. АФК повышают проницаемость мембран, потенцируют дефицит АТФ и избыток внутриклеточного кальция, что приводит к развитию повреждения клетки и ткани.

Нарушения кальциевого гомеостаза характеризуются накоплением внутриклеточного кальция в гибнущих клетках. В живых клетках концентрация кальция внутри клеток в тысячу раз меньше, чем вне клеток. При этом кальций накапливается прежде всего в митохондриях. Происходит активация Ca^{2+} -зависимых протеаз, фосфолипаз, что приводит к необратимым повреждениям мембран, еще большим нарушениям их проницаемости и смерти клеток.

Потеря селективной проницаемости цитоплазматических мембран является одним из характерных признаков некроза при воздействии комплемента, вирусных инфекциях, гипоксических повреждениях. Происходит повреждение трансмембранных протеинов, рецепторов, ферментных систем, регулирующих прохождение в клетку определенных веществ.

Реакция на некроз

Может быть местной и системной.

Развитие некроза, как правило, сопровождается возникновением местной реакции - демаркационного острого воспаления. Воспалительная реакция на некроз может вызвать дополнительные повреждения сохранных клеток и -

тканей в зоне демаркационного воспаления. Это особенно важно помнить в случаях инфаркта миокарда, когда некроз кардиомиоцитов обнаруживается не только в зоне ишемии, но и в зоне перифокального воспаления, что значительно увеличивает площадь поражения.

Системная реакция на некроз связана с синтезом клетками печени двух белков острой фазы воспаления - С-реактивного белка (СРВ) и плазменного амилоидассоциированного белка (ААР).

Клинико-морфологические формы некроза. Эти формы выделяют в зависимости от особенностей морфологических и клинических проявлений некроза, учитывая этиологию, патогенез и структурно-функциональные особенности органа, в котором некроз развивается.

Различают следующие формы некроза:

- Коагуляционный;
- Колликвационный;
- Гангрена;
- Секвестр;
- Инфаркт.

Колликвационный некроз развивается в тканях, богатых жидкостью с высокой активностью гидролитических ферментов. Классический пример - очаг серого размягчения головного мозга.

Гангрена (от греч. gangraia - пожар) - некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой. Ткани имеют черную окраску в результате образования сульфида железа из железа гемоглобина и сероводорода воздуха. Гангрена может развиваться в различных частях тела, легких, кишечнике, матке.

Разновидности гангрены:

- Сухая
- Влажная
- Пролежень

При сухой гангрене ткани мумифицируются, на границе с сохранной живой тканью четко определяется зона демаркационного воспаления. Встречается в конечностях и на теле при атеросклерозе, отморожениях, ожогах, болезни Рейно и вибрационной болезни.

Влажная гангрена возникает в тканях при действии гнилостных микроорганизмов. Ткань набухает, становится отечной, издает зловонный -

запах, демаркационная зона не определяется. Влажная гангрена встречается в легких, кишечнике и матке. У ослабленных корью детей влажная гангрена может развиваться на коже щек, промежности и называется номой (греч. *nome* - водяной рак).

Пролежень является разновидностью гангрены трофоневротического генеза. Возникает в местах наибольшего давления у ослабленных больных, страдающих сердечно-сосудистыми, инфекционными, онкологическими и нервными заболеваниями. Пролежни локализуются обычно на участках тела, подвергающихся у лежачих больных наибольшему давлению (лопатки, крестец, затылок, локти и др.).

Секвестр - участок мертвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью, свободно располагается среди живых тканей. Секвестры обычно вызывают развитие гнойного воспаления, могут удаляться через свищевые ходы. Секвестрации чаще подвергается костная ткань, однако секвестры редко могут обнаруживаться и в мягких тканях.

Инфаркт (от лат. *infarcire* - начинать, набивать) - это сосудистый некроз (ишемический). Причины инфаркта - тромбоз, эмболия, длительный спазм артерий, функциональное перенапряжение органа в условиях гипоксии (недостаточности коллатерального кровообращения).

Различают инфаркты по форме и цвету. Форма инфаркта зависит от ангиоархитектоники органа, развитости коллатерального кровообращения и может быть клиновидной и неправильной. Клиновидная форма - для органов с магистральным типом ветвления сосудов, слабо развитыми коллатеральными (селезенка, почка, легкое).

Неправильная форма инфаркта наблюдается в органах с рассыпным или смешанным типом ветвления артерий (миокард, головной мозг).

По цвету инфаркт может быть белым (селезенка, головной мозг), белым с геморрагическим венчиком (сердце, почки), красным (геморрагическим) - головной мозг, легкие, печень. Геморрагический венчик формируется за счет зоны демаркационного воспаления, которая закономерно возникает на границе мертвых и живых тканей. Красный цвет инфаркта обусловлен пропитыванием некротизированных тканей кровью, как это бывает при инфарктах легкого на фоне хронического венозного полнокровия.

Исходы некроза. Нередко некроз ткани или органа имеет неблагоприятный исход и приводит больного к смерти. Таковы, например, инфаркты миокарда, головного мозга, некроз коркового вещества почек, некроз надпочечников, прогрессирующий некроз печени, панкреонекроз. К неблагоприятным исходам некроза относится также гнойное расплавление, что может быть -

причиной прогрессирования гнойного воспаления вплоть до генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса.

Благоприятные исходы некроза связаны с процессами отграничения и репарации, которые начинаются и распространяются из зоны демаркационного воспаления. К ним относятся организация (рубцевание - замещение некротических масс соединительной тканью), инкапсуляция (отграничение некротизированного участка соединительнотканной капсулой); при этом некротические массы петрифицируются (откладываются солями кальция) и оссифицируются (образуется кость). На месте колликативного некроза головного мозга образуется глиальный рубчик (при небольших размерах некроза) или киста.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКРОЗА И АПОПТОЗА

Апоптоз - генетически запрограммированная смерть клеток в живом организме. Некроз и апоптоз являются разновидностями смерти клеток в живом организме. Что же общего в этих процессах и каковы различия между этими процессами.

Общим является:

Оба процесса связаны с прекращением жизнедеятельности клеток в живом организме.

Они встречаются как в норме, так и при патологии, но разных ситуациях.

Отличия апоптоза от некроза связаны с различиями в их распространенности, генетическими, биохимическими, морфологическими и клиническими проявлениями.

Некроз может захватывать территорию, начиная от части клетки до целого органа. Апоптоз распространяется всегда только на отдельные клетки или их группы.

Апоптоз возникает в клетках при определенных генетических перестройках.

При апоптозе усиливается экспрессия генов, контролирующих пролиферацию и дифференцировку клеток из группы клеточных онкогенов (c-fos, c-myc, c-bcl-2) и антионкогенов (p53). Активация клеточных онкогенов должна вести к усилению пролиферации клеток, однако при одновременной активации антионкогена p53 наступает апоптоз. Описанные взаимоотношения генов демонстрируют возможность координации процессов пролиферации и гибели клеток, заложенной в генетическом аппарате клеток.

Биохимические отличия апоптоза. В отличие от некроза разрушение ядра при апоптозе происходит с участием специальных Ca^{2+} , Mg^{2+} - зависимых эндонуклеаз, расщепляющих молекулы ДНК, что приводит к формированию однотипных по размерам фрагментов ДНК. Масса этих фрагментов кратна массе одной нуклеосомы, а каждый фрагмент содержит от одной до нескольких нуклеосом. Своеобразное расщепление ДНК при апоптозе имеет и свое морфологическое выражение в виде особой структуры хроматина.

В цитоплазме клетки, подвергшейся апоптозу, никогда не наблюдается активации гидролитических ферментов, как это бывает при некрозе. Напротив, все органеллы долгое время остаются сохранными и подвергаются конденсации, что связывают с процессами сшивания белковых молекул трансглутаминазами, а также обезвоживания клеток за счет действия особых селективных ферментных

транспортных систем, регулирующих обмен ионов калия, натрия, хлора и воды.

Морфологические отличия апоптоза от некроза. Эти отличия касаются в основном ультраструктурных перестроек. Но при световой микроскопии клетки в состоянии апоптоза и их фрагменты (апоптозные тельца) отличаются небольшими размерами, сравнимыми с размерами лимфоцитов, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми контурами и конденсированным хроматином и цитоплазмой. Существенным отличием является отсутствие воспалительной реакции на апоптоз.

Ультраструктурные отличия апоптоза от некроза

Потеря микроворсинок, межклеточных контактов. Клетка приобретает округлую форму, теряет связь с соседними клетками. В отличие от некроза речь идет всегда об изменениях в отдельных клетках.

Размеры клеток уменьшаются в связи с конденсацией цито-плазматических органелл; меняется форма клетки. Клетка расщепляется на апоптозные тельца, каждое из которых имеет свой фрагмент ядра, ограниченный двух контурной ядерной мембраной, и индивидуальный набор органелл.

В отличие от некроза при апоптозе имеется сохранность интегративности органелл. Митохондрии не набухают, нет разрыва внутренней мембраны. Характерными для апоптоза являются агрегация рибосом в полукристаллоидные структуры, появление пучков микрофиламентов под цитолеммой. Наблюдается кратковременная дилатация агранулярной эндоплазматической сети с формированием пузырей, наполненных жидкостью, которые выводятся из клетки. Поверхность клетки приобретает кратерообразные выпячивания.

При апоптозе в отличие от некроза под кариолеммой конденсируется ядерный хроматин в виде полусфер и глыбок. В ядре осмиофильные тельца, Ядро меняет свою форму, становится изрезанным, фрагментируется, ядерные поры концентрируются только в участках, где отсутствует маргинация хроматина.

Клетка в состоянии апоптоза фагоцитируется макрофагами. Фагоцитоз происходит настолько быстро, что в условиях *in vivo* апоптозные клетки сохраняются лишь в течение нескольких минут, что затрудняет их наблюдение.

Список литературы:

1. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. - 5-е изд., стер. - М.: Литтерра, 2010.
2. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К.; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. В 3 т. Том 1. Логосфера, 2016. Перевод изд. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Vinay Kumar, et al., 8th ed. — ISBN 978-5-98657-053-2.
3. Патологическая анатомия: учебник: / под ред. В. С. Паукова М.М. гзотар-медиа, 2015- 1 Общая патология.
4. Патологическая анатомия: Учебник. В 2 Т. Пальцев М. М. Аничков М.М. Медицина, 2000. ISBN 5-25-04185-X